Aus dem Pharmakologischen Institut Marburg.

Ueber Thymol

ein Beitrag zur Lehre vom pharmakologischen Synergismus und Antagonismus.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

Hohen medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Paul Somborn
aus Lüdenscheid.

MARBURG
Buchdruckerei von Joh. Hamel
1918.

Angenommen von der medizinischen Fakultät Marburg
den 31. Januar 1918.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Prof. Dr. Gürber.

Frau Carola Bothe
in Verehrung und Dankbarkeit gewidmet vom
Verfasser.

Die Pharmakologie hat seit ihrer Neuschöpfung in der Mitte des vorigen Jahrhunderts es lange Zeit für ihre vornehmste, ja fast ausschließliche Aufgabe gehalten, die Wirkung einzelner, rein dargestellter Arzneistoffe zu ermitteln und dann aus den Ergebnissen die praktische Forderung gezogen, daß auch bei der Arzneibehandlung möglichst nur rein dargestellte, in ihrer Wirkung vollerkannte Arzneistoffe gebraucht werden sollten. Dieser Forderung eines streng analytischen Vorgehens verdankt denn auch die Pharmakologie ihre gewaltigen Fortschritte und den Ausbau als reine Wissenschaft. Zu den praktischen Folgen dieses Vorgehens gehört die heutige Arzneistoffsynthese.

Die Arzneibehandlung hat sich jedoch nie von der Anwendung zusammengesetzter Mittel trennen können, schon deshalb nicht, weil bei einer Anzahl wichtiger Arzneidrogen die Reindarstellung der wirksamen Substanz mißlang oder man bald einsehen lernte, daß die rein dargestellten Stoffe weit davon entfernt waren, die Wirkung der Drogen in vollem Umfange zu gewährleisten, und die Pharmakologie mußte sich daher bequemen, aus praktischen Gründen das Studium der Drogenwirkung von neuem aufzunehmen. Eine sonderliche Förderung konnte die Pharmakologie in wissenschaftlicher Hinsicht dadurch allerdings nicht erfahren, und wenn sie der Untersuchung der Drogenwirkung auch nicht entraten konnte, so suchte sie dem rein wissenschaftlichen Bedürfnis dadurch gerecht zu werden, das Zusammenwirken in den Drogen gefundener Arzneistoffe durch Zusammenmischen derselben in verschiedenen

Verhältnissen zu studieren, also von der analytischen Untersuchungsmethode zu einer synthetischen überzugehen.

Auf diesem Forschungswege hat die Pharmakologie nicht nur theoretisch wertvolle Entdeckungen gemacht, sondern sie hat auch der praktischen Arzneianwendung einen neuen wissenschaftlichen Boden geschaffen, und die Lehre vom pharmakologischen Synergismus und Antagonismus gehört zu den wichtigsten Grundlagen einer folgerichtigen Arzneianwendung. — Von besonderer praktischer Bedeutung ist die Lehre vom additiven und potenzierenden Synergismus geworden, zumal sie die Möglichkeit bietet, Arzneistoffe miteinander so zu mischen, daß bei gleicher oder gar gesteigerter Wirksamkeit des Gemisches die giftigen Nebenwirkungen geringer werden. Hierher gehören die verschiedenen Formen der Mischnarkose, die Verbindung der Morphinwirkung mit der der Lokalanästhetika, das Zusammenwirken von Morphin und Skopolamin und dieser beider mit Inhalationsanästhetika, ferner die Gemische von Lokalanästhetika.

Von besonderem Interesse für die vorliegende Untersuchung sind die bisherigen Feststellungen über das Zusammenwirken verschiedener Stoffe bei der Lokalanästhesie. Prinzipiell bietet die Narkose der Nervenendigungen und des Nervenstammes keine Besonderheiten gegenüber der Narkose des Zentralnervensystemes. Die Beobachtungen, die man über das Zusammenwirken von Narkotika auf das Zentralnervensystem gemacht hat, gelten auch für die Narkose des peripheren Nervensystemes. Nur liegen die Verhältnisse im letzteren Falle viel einfacher, da es sich um physiologisch viel gleichartigere Gebilde handelt, als das bei den Zellen des Zentralnervensystemes der Fall ist. — Wenn wir von den motorischen Nervenendigungen absehen, so wirken alle Pharmaka mit lähmender Wirkung auf die Nervenendigungen und den Nervenstamm auch lähmend

auf das Zentralnervensystem. Das Umgekehrte ist dagegen nicht der Fall. So wirken z. B. Morphin, Skopolamin zentral lähmend, während sie auf den Nervenstamm keine Wirkung haben. Wenn trotzdem die Lokalanästhetika eine Sonderklasse der Pharmaka bilden, so liegt das weniger in ihrer spezifischen Wirkungsart als vielmehr in ihrer Anwendbarkeit. Chloroform, Aether, Alkohol, Chloralhydrat, wie überhaupt alle sogenannten indifferenten Narkotika lähmen den Nervenstamm und die Nervenendigungen in geeigneter Konzentration wie die speziellen Lokalanästhetika Kokain, Novokain, Alypin, Eukain, Subkutin u. s. w. Zur praktischen Anwendung sind sie aber weniger geeignet als die letzteren, weil es viel schwieriger ist am Ort der Anwendung die wirksame Konzentration herzustellen und für längere Zeit zu unterhalten, ganz abgesehen von der reizenden Nebenwirkung, die den indifferenten Narkotika bei direkter Applikation auf die Gewebe zukommt.

Das gilt auch für eine Gruppe von Stoffen, die in ihrer Wirkungsart den indifferenten Narkotika nahestehen, aber darin, daß sie chemische Affinität zu entwickeln vermögen, auch den differenten Narkotika mit ihrer basischen Affinität nahestehen: Es sind das die aromatischen Alkohole wie Phenol, Kresol, Guajakol Eugenol, Thymol und andere.

Während über das Zusammenwirken der gewöhnlichen indifferenten Narkotika — d. h. die Narkotika der Alkoholreihe — unter sich und mit den differenten Narkotika, zu denen ja auch die Lokalanästhetika gehören, eingehende Untersuchungen vorliegen, ist die Frage über das Zusammenwirken der zyklischen Alkohole mit dem der katenischen Alkohole und dem der differenten Narkotika noch nicht erörtert worden, was um so auffälliger ist, als gerade die lokalanästhetischen Wirkungen vieler zyklischer

Alkohole lange vor denen des Kokains bekannt gewesen sind; es sei nur auf Kreosot, auf Nelkenöl, auch die Karbolsäure zur Linderung von Schmerzen kariöser Zähne hingewiesen. Daß bei dieser Anwendung auch die antiseptische Wirkung dieser Stoffe und ein Abtöten freiliegender Pulpateile mit in Frage kommen, ändert an der Sache nichts.

Die nächste Veranlassung zu der vorliegenden Untersuchung bot jedoch die Prüfung der von Fischer für die Alveolaranästhesie angegebenen Lösung bei Zahnoperationen. Die Zusammensetzung der Lösung ist folgende:

Novokaini	1,5
Natr. chlor.	0,92
Thymoli	0,025
Aqua dest. ad	100.

Von dieser Lösung behauptete Fischer, daß sie reizlos sei, gute Lokalanästhesie erzeuge und infolge des Thymolzusatzes keimfrei bleibe. Ist diese Lösung vom osmotischen Gesichtspunkt aus als hypertonisch zu beanstanden, so ist von Seidel ihr der Vorwurf gemacht worden, daß sie stark reizende Wirkung habe und Nachschmerzen an der Injektionsstelle veranlasse.*) — Daß die unangenehmen Nebenwirkungen dem Thymolzusatz zuzuschreiben seien war naheliegend, wenn es auch auffällig erschien, daß bei Anwesenheit eines so kräftigen Lokalanästhetikums wie des Novokains eine Reizwirkung in die Erscheinung treten konnte. Fischer hat denn auch die Einwände gegen die Lösung abgewiesen, allerdings später die Lösung osmotisch berichtigt.

Immerhin schien es von Interesse, experimentell die Frage über die Reizwirkung der Fischerschen Novokainlösung nachzuprüfen, zumal bei Einbringen der Lösung in

*) Hans Seidel: Vermeidung von Mißerfolgen in der Injektionsanästhesie. Deutsche Monatsschrift für Zahnheilkunde (Band 29) 1911.

den Konjunktivalsack des menschlichen Auges heftige Schmerzen mit konjunktivaler Reizung zu beobachten waren. Im Tierexperiment lassen sich Reizwirkungen am besten studieren durch den Reflexversuch am Frosch.

Reflexversuch mit der thymolisierten Fischerschen Novokainlösung.

Ein Grasfrosch wird in bekannter Weise enthirnt und nach Abklingen der Shokwirkung an einem durch die Nasenspitze geführten Faden in geeigneter Weise aufgehängt. Dann wird ein Fuß des Frosches bis zur Mitte des Unterschenkels in die Lösung gebracht und bis zum Eintritt des Reflexes darin gelassen. Nach dem reflektorischen Hinausziehen der Pfote, Spülung mit viel destilliertem Wasser und Wiederholung des Reizversuches. Jedesmal wird die Zeit vom Eintauchen des Fußes bis zum reflektorischen Herausziehen durch sekundliche Metronomschläge gemessen.

Als Mittel mehrerer Versuche trat der Reflex in der Novokain-Thymollösung nach 20 Sekunden auf, womit erwiesen ist, daß der geprüften Lösung wirklich reizende Eigenschaften zukommen.

Um den Grad der Reizwirkung festzustellen, habe ich die Reflexversuche in verschieden konzentrierten Salzsäurelösungen an demselben Versuchstier wiederholt, bis ich eine Lösung fand, die ebenfalls nach im Mittel 20 Sekunden den Reflex auslöste. Diese Lösung fand ich bei $^1/_{40}$ N-HCl. — Hieraus folgt, daß die Fischersche Lösung trotz des Novokains eine ziemlich starke sensible Reizwirkung zu entfalten vermag.

Obwohl, wie schon früher hervorgehoben, diese Reizwirkung von vornherein dem Thymolzusatz zuzuschreiben war, habe ich doch die Bestandteile der Lösung getrennt

auf ihre Wirkung auf den Reflexfrosch geprüft und zwar jeden Bestandteil in der für die Lösung vorgeschriebenen Konzentration.

1.

Versuch mit 1,5%iger Novokainlösung ergibt: keine Reizwirkung.

2.

Versuch mit 0,9%iger Kochsalzlösung ergibt: keine Reizwirkung.

3.

Versuch mit 0,025%iger Thymollösung ergibt: starke Reizwirkung.

Die Reflexe traten auf im Mittel nach 15 Sekunden nach Eintauchen des Fußes. Zu bemerken ist noch, daß der Reflexfrosch nach kräftigem Abspülen mit destilliertem Wasser noch längere Zeit heftige Bewegungen ausführte, was bei den Versuchen mit der ganzen Lösung nicht in dem Grade hervortrat.

Die angeführten Versuche wurden mit andern Reflexfröschen mehrmals wiederholt und zeitigten immer dasselbe Ergebnis. — Dabei blieb auffällig, daß die Novokain-Thymollösung etwas weniger reizend wirkt als eine gleichstarke reine Thymollösung.

Die reizende Wirkung verdankt das Thymol wohl zweifellos seiner chemischen Affinität zu den Zellproteinen, eine Eigenschaft, die auch den andern aromatischen Alkoholen, so dem Phenol, den Kresolen u. s. w. zukommt. Wirken doch die Stoffe in geeigneter Konzentration sichtbar Eiweiß fällend. Das tut Thymol in bei 30° gesättigter Lösung auch. Dabei entsteht eine ziemlich feste Verbindung zwischen Thymol und Eiweiß, die schon nach kurzem Stehen der Reaktion durch starkes Verdünnen mit Wasser nicht oder nur schwer zu trennen ist.

Nach Seidel soll aber die Fischersche Lösung nicht

nur bei der Injektion Schmerzen verursachen, sondern auch Gewebsschädigungen zu Folge haben, die sich in heftigen langanhaltenden Nachschmerzen äußern.

Im Tierexperiment sind solche Beobachtungen ebenso wie am Menschen, besonders wo es sich um das anatomisch so eigenartige Gebilde des Alveolarfortsatzes handelt, schwer nachzuprüfen. Dagegen erschien es möglich, an isolierten Nerven die Frage zu entscheiden, ob der Fischerschen Lösung die nachgesagte Gewebsschädigung zukomme. — Die Versuche am isolierten Nerven waren aber auch deshalb schon nicht ohne Interesse, weil sie Gelegenheit boten, wie früher schon bemerkt, die bisher noch nicht berücksichtigte Frage über das Zusammenwirken aromatischer Alkohole mit den basischen Lokalanästhetika zu untersuchen.

Versuche mit der thymolisierten Fischerschen Novokainlösung am Froschnerven.

Versuchsanordnung.

Versuchsobjekt waren Nervmuskelpräparate von großen Grasfröschen, deren Nerven zwei auf einer Ebonitplatte angebrachte Elektrodenpaare überbrückten. Zwischen den beiden Elektrodenpaaren befand sich in der Platte ein kleines Loch, durch das gerade eine etwa $1^1/_2$ cm lange Schleife des Nerven hindurch gezogen werden konnte; diese Schleife konnte durch ein Glaskügelchen beschwert in die einwirkende Lösung getaucht werden. Der Muskel wurde mittels des Oberschenkelknochens durch eine Klemme einerseits an einen Galgen, andrerseits durch einen Faden von der Achillessehne aus an einem einarmigen Muskelhebel befestigt. Der Faden ging durch den Boden einer „feuchten Kammer", in der Muskel und Nerv vor Austrocknen geschützt waren. Das Gläschen für die wirkende Lösung stand durch einen dünnen Schlauch, der ebenfalls

durch den Boden der feuchten Kammer geführt war, in Verbindung mit einem äußeren Gefäß, sodaß der Flüssigkeitswechsel ohne Oeffnen der Kammer erfolgen konnte. Das vom Muskel entferntere Elektrodenpaar diente zur Prüfung der Leitfähigkeit der beeinflußten Nervenschleife; das nähere Elektrodenpaar zur Kontrolle der Erregbarkeit des Muskels.

Gereizt wurde mit Oeffnungsinduktionsschlägen, die durch einen besonders gearteten Motorschlagwähler gegeben wurden. — Zur Registrierung der Muskelzuckungen diente ein Kymographion mit sehr langsamem Gang. Gereizt wurde alle 15 Sekunden. War die Nervenschleife gelähmt, dann wurde auf Froschringer gewechselt und der Wiedereintritt der Leitfähigkeit abgewartet.

Erste Versuchsreihe.

Versuche mit Thymol.

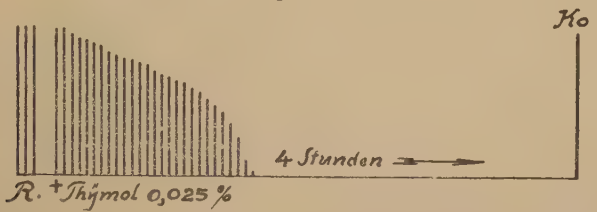
Zunächst wurde die Wirkung des Thymols in Froschringer auf den Nerven geprüft und zwar unter Feststellung der wirksamen Grenzkonzentration. Diese fand ich bei 0,0062%, indem diese Lösung innerhalb 175 Min. den Nerven lähmte, während die Kontrollreizung des Muskels noch volle Erregbarkeit zeigte. Diese Kurven sind wegen ihrer Größe zur Veröffentlichung nicht geeignet.

Die meisten Versuche wurden mit der Thymolkonzentration angestellt, wie sie in der Fischerschen Novokainlösung gegeben ist, nämlich 0,025%. Diese Lösung lähmt die eingetauchte Nervenschleife bei Zimmertemperatur in etwa 40 Min. In Kurve Figur Nr. 1 ist das Ergebnis eines solchen Versuches festgestellt.

Diese und alle weiteren Kurven sind zeichnerische Nachbildungen der Originalkurven und der Raumersparnis wegen so gewonnen, daß nur je die 5. Zuckung aufgeführt

ist. Auch sonst sind die Abscissen, wo nötig, verkürzt und ihr Zeitwert in Stunden angegeben. R = Ringerlösung, Ko = Kontrollzuckung.

Figur 1.



Wir sehen an dieser Kurve eine langsam fortschreitende, allmähliche Abnahme der Leitfähigkeit des Nerven. — Bei der Umschaltung auf Ringer stellt sich die auffällige Tatsache heraus, daß die Lähmung sich nicht rückgängig machen ließ.

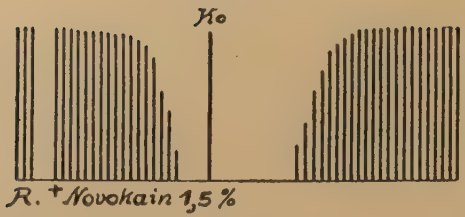
Diese Versuche habe ich vielmals wiederholt meist mit demselben Ergebnis einer irreversibelen Lähmung; gelegentlich trat aber auch nach 3—7 Stunden die Leitfähigkeit in Ringer wieder auf. — Das ist eine ganz andere Wirkungsweise wie die in den folgenden Versuchen, die mit Novokain angestellt wurden.

Zweite Versuchsreihe.

Versuche mit Novokain.

Zunächst wurde die wirksame Grenzkonzentration des Novokains ermittelt und dabei 0,11% bei Einwirkungsdauer von 130 Min. gefunden. — Auch hier wurde mit der Konzentration der Fischerschen Lösung gearbeitet. Kurve Figur Nr. 2 gibt das Ergebnis eines solchen Versuches wieder.

Figur 2.



Dieser Versuch läßt erkennen, daß die Wirkung erst nach längerer Zeit beginnt sich bemerkbar zu machen, aber dann ziemlich rasch zur Lähmung führt. Nach Umschaltung auf Ringer tritt in kurzer Zeit in raschem Aufstieg die Entgiftung ein.

Auch die Versuche mit Novokain habe ich häufig und immer mit demselben Ergebnis der raschen Reversibilität der Lähmung wiederholt.

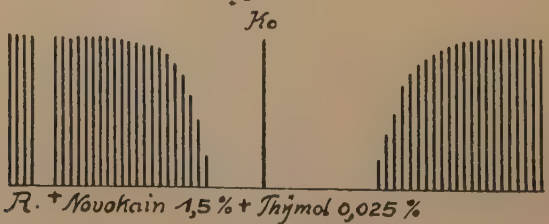
Im Gegensatz zu den Versuchen mit Thymol mit der stark verzögerten und häufig fehlenden Entgiftung tritt bei Novokain die Entgiftung immer rasch und vollständig ein, wie das ja auch zu erwarten ist

Dritte Versuchsreihe.

Versuche mit Novokain-Thymollösung.

In der folgenden Versuchsreihe gelangten Novokain und Thymol gleichzeitig zur Einwirkung. Diese Versuche wurden mit Fischerscher Lösung in Froschringer angestellt und sind wiedergegeben in Kurve Figur Nr. 3.

Figur 3.



Die Lösung wirkt demnach genau so wie die reine Novokainlösung. Der Eintritt der Lähmung ist zwar um ein geringes verzögert und die Erholung stellt sich etwas später ein, ist aber ebenso restlos wie bei den Versuchen mit der reinen Novokainlösung.

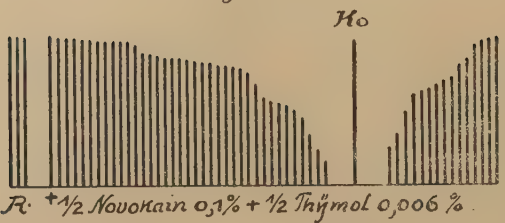
Wir haben hier das auffallende Ergebnis einer Modifikation der Thymolwirkung durch das Novokain. Obgleich das Thymol in derselben Konzentration wie bei den Thymolversuchen in Anwendung kam, ist die Lähmung jetzt vollständig reversibel. Es macht fast den Eindruck, als ob das Thymol überhaupt nicht zur Wirkung gekommen wäre und das kurvische Ergebnis lediglich der Ausdruck der Novokainwirkung sei.

Um nun die Frage zu entscheiden, ob wirklich durch die Anwesenheit von Novokain überhaupt die Thymolwirkung verhindert würde, habe ich, nachdem vielmals dasselbe Ergebnis mit der Mischung Novokain-Thymol erzielt worden war die Versuchsreihe 4 angestellt.

Vierte Versuchsreihe.

Zur Beantwortung der oben aufgeworfenen Frage schien mir die Prüfung auf das Bestehen einer additiven Wirkung zwischen dem Thymol und dem Novokain geeignet. Es wurde die halbe Grenzkonzentration des Thymols und des Novokains in Froschringer in Mischung gebracht und die Lösung auf die Nervenschleife einwirken gelassen. Kurve Figur Nr. 4 zeigt das überraschende Ergebnis dieses Versuches:

Figur 4.



Die in der angewandten Konzentration sicher unwirksamen Thymol- und Novokainkomponenten zeigen nicht etwa nur die additive Grenzschwellenwirkung, sondern eine zweifellos potenzierte Wirkung, aber auch wieder mit vollständiger Reversibilität des Vorganges. — Auch dieses Ergebnis konnte ich durch mehrfache Wiederholung des Versuches bestätigt finden, wenn auch zeitliche Verschiedenheiten im Eintritt der Lähmung und Erholung in die Erscheinung traten.

Fünfte Versuchsreihe.

In dieser Versuchsreihe versuchte ich festzustellen, ob die Schutzwirkung des Novokains auch dann zum Ausdruck kommt, wenn das Novokain nach oder vor der Thymolwirkung angewandt wurde.

Bei der ersten Art von Versuchen ließ ich das Thymol in der Konzentration von 0,05% solange einwirken bis die Nervenschleife gelähmt war. Dann wurde auf eine 1,5%ige Novokainlösung gewechselt mit einer Einwirkungsdauer, von der mit Sicherheit anzunehmen war, daß der Nerv vom Novokain durchdrungen sein würde. Sodann erfolgte Spülung mit Ringerlösung. Bei derartig vielfach wiederholten Versuchen gelang es mir aber nie, die Thymolwirkung reversibel zu gestalten. Das kurvische Ergebnis dieser zeitlich sehr ausgedehnten Versuche läßt sich leider nicht wiedergeben.

Sodann habe ich bei einer andern Anzahl von Versuchen zunächst das Novokain bis zur völligen Lähmung einwirken lassen, dann auf Thymolwirkung umgeschaltet und zuletzt wiederum mit Ringer gespült. Von den vielen Versuchen dieser Art zeigte aber nur einer die volle Schutzwirkung der vorausgehenden Novokaineinwirkung.

Die gleiche Schutzwirkung dem Thymol gegenüber zeigen auch andere Lokalanästhetika z. B. das Kokain und Alypin.

Aus den fünf Versuchsreihen ergibt sich kurz zusammengefaßt folgendes:

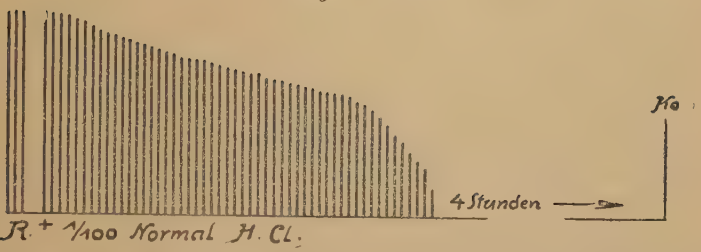
1. Thymol für sich lähmt und schädigt den Nerven meist dauernd.
2. Novokain schützt den Nerven vor der schädigenden Wirkung des Thymols.
3. Novokain beeinflußt aber offenbar nur die schädigende Wirkung des Thymols, nicht aber seine narkotische Wirkung.
4. Zwischen dem Novokain und der narkotischen Wirkung des Thymols besteht stark potenzierter Synergismus.
5. Durch nachträgliche Einwirkung von Novokain kann die Thymolschädigung nicht behoben werden. Vorausgehende Novokaineinwirkung kann aber den Nerven vor einer nachträglichen Thymolschädigung schützen.
6. Die bei der Anwendung der Fischerschen Lösung beobachteten Schädigungen können nach den Versuchen am Froschnerven nicht ohne weiteres dem Thymolzusatze zugeschrieben werden, da die an sich schädigende Wirkung des Thymols bei gleichzeitiger Einwirkung von Novokain verhindert wird.

Versuche über den Thymol-Alkaloid-Antagonismus.

Der auffällige Antagonismus von Thymol und Novokain ruft nach Aufklärung, und es liegt die Vorstellung nahe, daß es sich bei der Schutzwirkung des Novokains dem Thymol gegenüber um eine Abdrängung des Thymols von dem die Nervenschädigungen bedingenden Angriffspunkt handelt. Dagegen scheint der Angriffspunkt des Thymols, von dem die narkotische Wirkung ausgeht, durch Novokain nur im synergetischen Sinne beeinflußt zu werden. Es kann kaum einem Zweifel unterliegen, daß es sich bei dem Antagonismus um eine Konkurrenz chemischer Affinitäten handelt, die gegeben sind in der Eiweißaffinität des aromatischen Alkonols und des Alkaloids Novokain.

Es fragt sich nun, tritt die Konkurrenz am Nerven auf oder in der umgebenden Lösung. Die eiweißfällende Wirkung des Thymols ist an schwachsaure Reaktion gebunden. In alkalischer Lösung tritt keine Fällung ein; ja es gelingt sogar, in saurer Lösung hervorgerufene Eiweißfällung durch Alkalien wieder aufzulösen. Es ist demnach offenbar, daß dem Thymol Anionenwirkung zukommt. Das äußert sich auch in der Art und Weise, wie Thymol auf den Nerven zerstörend wirkt. Wie schon früher hervorgehoben, hebt die Thymolwirkung sofort an, sobald die Nervenschleife in die Lösung gebracht ist, und der Ausdruck der Schädigung der Nervenleitung verläuft in ziemlich gerade abfallender Linie fast gleich, wie wenn man verdünnte Säure auf den Nerven einwirken läßt, wie aus der nachstehenden Kurve Figur Nr. 5 eines Versuches mit $^1/_{100}$ N-HCl in Ringer hervorgeht.

Figur 5.



Ist diese Vorstellung einer Säurewirkung des Thymols bei der irreversiblen Lähmung richtig, dann muß auch diese Wirkung durch andere Alkaloide oder durch Alkalien verhindert werden können. Es ist dann für den Fall, daß dieses zutrifft, die Schutzwirkung des Novokains nicht in Beziehung stehend zu der lähmenden Wirkung.

Nun gibt es eine Anzahl von Alkaloiden, die den Nerven auch in hohen Konzentrationen nicht zu lähmen vermögen so z. B., Morphin, Strychnin, Atropin und Papaverin. Die folgenden Versuche sind dazu angestellt worden, um die Schutzwirkung der genannten Alkaloide zu prüfen.

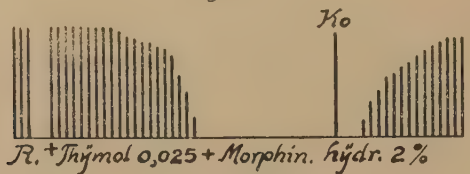
Versuche mit Morphin.

Zunächt wurde die Nervenschleife einer 4%igen Morphinchloridlösung ausgesetzt. Die Kurve Figur Nr. 6 zeigt, daß die Leitfähigkeit der eingetauchten Nervenschleife in dreistündiger Einwirkungszeit nicht mehr gelitten hat als die Erregbarkeit des ganzen Präparates.

Figur 6.

Sodann wurde die Kombination Morphin-Thymol geprüft. In Kurve Figur Nr. 7 ist das Ergebnis eines solchen Versuches, bei dem 2% Morphin und 0,025% Thymol in Ringer zur Einwirkung kamen, wiedergegeben. Die Lösung der Lähmung tritt etwas verspätet und nicht so vollständig auf wie bei den Novokain-Thymolversuchen. — Bei hoher Thymolkonzentration z. B. 0,1% kann die Schutzwirkung des Morphins gelegentlich ausbleiben.

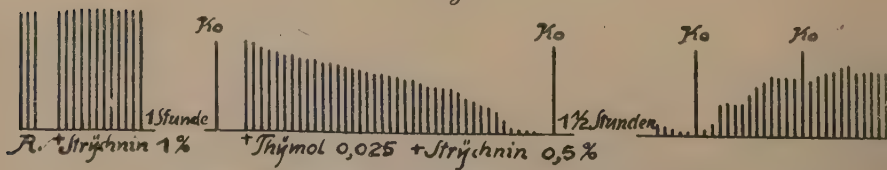
Figur 7.



Versuche mit Strychnin.

Zunächt wurde wie in Kurve Figur Nr. 8 wiedergegeben ist, 1%ige Lösung von Strychnin in Ringer auf den Nerven einwirken gelassen mit dem Ergebnis, daß auch nach stundenlanger Einwirkung keine Lähmung eintritt. — Dann wurde an einem andern Präparat Strychnin und Thymol in der Mischung von 0,5% Strychnin und 0,025% Thymol angewandt mit dem in Kurve Nr. 8 wiedergegebenen Erfolg.

Figur 8.



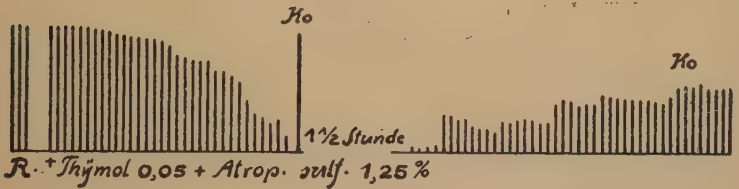
Somit hat auch Strychnin Schutzwirkung gegen Thymol. — Diese versagt jedoch, wenn Thymol in 0,1%iger Lösung mit Strychnin zu 1% zur Einwirkung gelangt.

Dagegen wirken 3% Strychnin auch bei 0,1% Thymol schützend.

Versuche mit Atropin.

Zunächst wurde festgestellt, daß 2,5% Atropinsulfat in Ringer den Nerven nicht lähmt. Daß dagegen Atropin, wie auch die andern Alkaloide den Nerven schützt, zeigt die nachfolgende Kurve Fig. Nr. 9. Nur ist die Erholung nach der Lähmung stark verzögert, und in einigen Fällen vermochte auch eine 3%ige Atropinsulfatlösung den Nerven vor der Thymolschädigung nicht zu schützen.

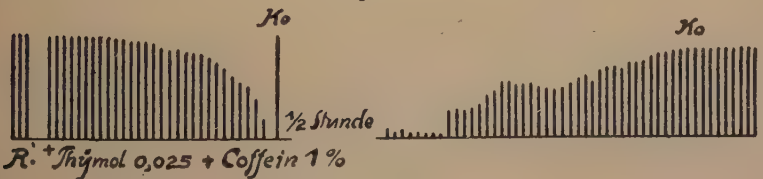
Figur 9.



Versuche mit Coffein.

In den vorhergehenden Versuchen wurden immer Salze der Alkaloide angewandt. In diesen Versuchen kam das reine Coffein zur Wirkung. Coffein ist in 2%iger Lösung auf den Nerven nicht wirksam, es hat aber, wie Kurve Fig. Nr. 10 anzeigt, eine stark schützende Kraft gegen Thymol.

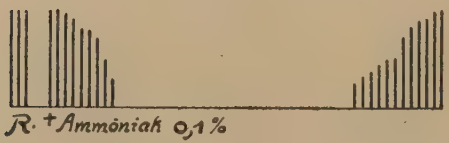
Figur 10.



Wenn die Alkaloide durch ihre basische Natur schützen, so stand zu erwarten, daß auch anorganische Basen oder ihre leicht hydrolytisch spaltbaren Salze dasselbe tun. Nahe lag es, solche Versuche mit Ammoniak anzustellen.

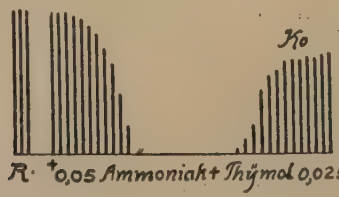
Versuche mit Ammoniak.

Figur 11.



Wie aus Kurve Fig. Nr. 11 hervorgeht, wirkt Ammoniak in einer Konzentration von 0,1% leicht reversibel lähmend auf den Nerven.

Figur 12.



Wenn somit gemäß Kurve Fig. Nr. 12 Ammoniak gegen Thymol schützt, so beweist das eben nicht wie bei den an sich unwirksamen Alkaloiden die besondere Schutzkraft der basischen Natur. Da aber die Alkaloide Morphin, Strychnin, Atropin, Coffein ohne auf den Nerven zu wirken schützen, so gibt es zweifellos eine Schutzkraft der Alkaloide, die nicht an eine gleichzeitig lähmende Wirkung geknüpft ist, und es scheint die Annahme durchaus gerechtfertigt, daß auch die Schutzwirkung der Lokalanästhetika und des Ammoniaks eine Funktion ihrer basischen Natur ist.

Versuche mit Ammoniaksalzen.

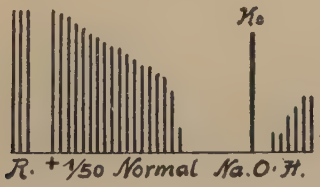
In ähnlicher Weise wie die freie Ammoniakbase wirken auch die Ammoniaksalze reversibel lähmend auf den Nerven. Für das stark hydrolytisch gespaltene Ammoniumkarbonat ist das an sich nicht überraschend, mehr dagegen die nicht weniger prompte Wirkung des Ammoniumchlorids, wie die Kurve Fig. Nr. 13 anzeigt.

Figur 13.

Versuche mit Natronlage.

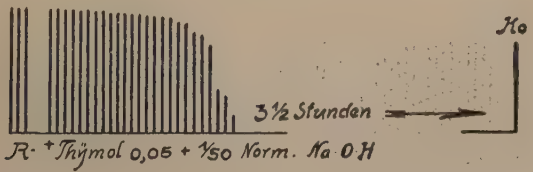
Auch Natronlage wirkt in einer Konzentration von $^1/_{50}$ Normal gemäß Kurve Fig. Nr. 14 reversibel lähmend.

Figur 14.



Zur großen Ueberraschung erwies sich aber Na OH nicht als schützend gegenüber Thymol wie Kurve Fig. Nr. 15 zeigt.

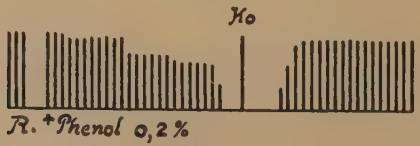
Figur 15.



Daraus folgt, daß die Schutzwirkung der Basen gegen Thymol nicht eine einfache sich etwa außerhalb des Protoplasten abspielende Reaktion darstellt, sondern daß es sich um chemische Vorgänge handelt, bei denen Stoffe des Protoplasmas mit in Reaktion treten, denn für Ammoniak ist die Plasmahaut durchlässig, für Natronlauge dagegen nicht. Wo nun dieser Angriffspunkt im Protoplasma liegt, läßt sich selbstverständlich nicht sagen. Immerhin scheint die Vorstellung nicht ungerechtfertigt, daß er da liegt, wo auch der Angriffspunkt für die lähmende Wirkung ist. Das scheint mir hervorzugehen aus der Tatsache, daß diejenigen Stoffe, die den Nerven reversibel lähmen, auch die beste Schutzwirkung entfalten, denn nur durch chemische Affinitäten wirksame Stoffe haben Schutzwirkung. So kann Schutzwirkung auch durch andere aromatische Alkohole ausgeübt werden, sofern sie selbst reversibel lähmen, z. B. durch Phenol.

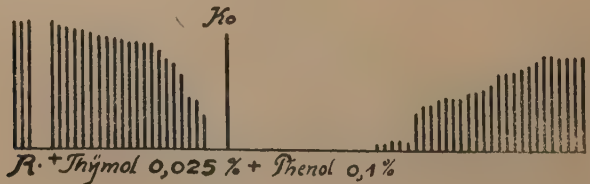
Versuche mit Phenol.

Figur 16.



Phenol wirkt in 0,2%iger Lösung leicht reversibel lähmend gemäß Kurve Fig. 16 und schützt, wie Kurve Fig. Nr. 17 zeigt, vollkommen gegen Thymol.

Figur 17.

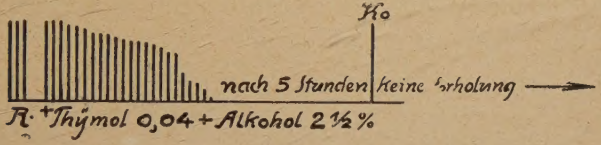


Die indifferenten Narkotika dagegen z. B. Aethylalkohol schützen nicht.

Versuche mit Aethylalkohol.

Aethylalkohol wirkt in 2%iger Lösung reversibel lähmend. Er schützt aber gemäß Kurve Fig. Nr. 18 nicht vor der Thymolschädigung und scheint auch keine additive Wirkung zu Thymol zu haben.

Figur 18.



Diese Untersuchung läßt noch manche offene Frage und ruft nach Nachprüfung und manichfachen Erweiterungen. Immerhin ist das bisherige Ergebnis nicht ohne einen gewissen Wert für die Deutung der Vorgänge, die der Wirkung differenter Narkotika zu Grunde liegen, und für das Verständnis synergetischer und antagonistischer Arzneiwirkungen eröffnet sie Aussichten wie sie bisher kaum gegeben sein dürften. Wir sehen zwei Stoffe miteinander und gegeneinander wirken, je nach den Konzentrationen, in denen sie zur Anwendung gelangen. Wir sehen, daß diese Stoffe durch chemische Affinitäten wirken, wobei das Ergebnis der chemischen Reaktion nicht immer von der gleichen pharmakologischen Reaktion gefolgt ist, denn wenn die nicht lähmenden Alkaloide durch ihren Angriffspunkt im Protoplasma vor Thymol schützen, ohne selbst Lähmung hervorrufen zu können, so heißt das doch, daß

die chemische Reaktion überhaupt an der Stelle im Protoplasma, wo Novokain, Kokain und die übrigen Lokalanästhetika basischer Natur ebenfalls angreifen, nicht immer von einer pharmakologischen Reaktion gefolgt sein muß, sondern daß die chemische Reaktion ein wahrscheinlich besonders physikalich geartetes Resultat haben muß, damit sie von einem pharmakologischen Erfolg begleitet ist. Auf diese Weise würden uns die elektiven Wirkungen der Alkaloide verständlich: Nicht eine Sonderheit in der Natur der chemischen Prozesse bedingt die Wirkung, sondern nur das an den wirksamen Stellen mögliche besondere physikalisch-chemische Reaktionsergebnis.

Ich habe in der Einleitung zu der Untersuchung die Hoffnung ausgesprochen, daß diese Untersuchung auch einen Einblick gewähren könnte über den bisher noch nicht gewerteten Synergismus der aromatischen Alkohole mit den differenten und indifferenten Narkotika. Die Untersuchung hat aber einen andern Weg genommen als zur eingehenden Beantwortung dieser Frage notwendig gewesen wäre. Immerhin haben die Versuche mit Novokain und Thymol gezeigt, daß bei geeigneter Konzentration ein stark potenzierter Synergismus besteht, während sich weder additiver noch potenzierender Synergismus mit indifferenten Narkotika feststellen ließ. Wenn auch diese Feststellung keine Verallgemeinerung gestattet, so ist sie deshalb von Wert, weil sie dartut, daß die von Bürgi vertretene Meinung, nur Narkotika mit verschiedenen Angriffspunkten hätten potenzierende Wirkung nicht in vollem Umfang zurechtbesteht, wie das ja auch von andrer Seite für differente und indifferente Narkotika nachgewiesen worden ist.

Zusammenfassung.

Thymol wirkt auf den Nerven in zweierlei Art lähmend:

1. reversibel lähmend mit potenziertem Synergimus den differenten Lokalanästhetika gegenüber.
2. irreversibel lähmend, den Protoplasten schädigend.

Die irreversible Lähmung wird antagonistisch beeinflußt durch basische Lokalanästhetika, besonders durch Novokain, Kokain, Alypin u. a.; sodann durch andere auf den Nerven an sich nicht wirkende Alkaloide, ferner durch Ammoniak, das seinerseits auch den Nerven reversibel zu lähmen vermag.

Dieser Antagonismus scheint auf Kationenwirkung zu beruhen und er vollzieht sich im Protoplasma selbst, wahrscheinlich in der Weise einer stärkeren Affinitätsentwicklung an der durch Thymol angreifbaren Stelle.

Das Thymol hat wie andere aromatische Alkohole chemische Affinität zum Eiweiß, die es bei geeigneten Versuchsbedingungen auch im Reagensglas äußert.

Die Bindung an Eiweiß wird durch H-Jonen begünstigt, durch OH-Jonen gehindert.

Am Schlusse dieser Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Professor Dr. Gürber,

für die gütige Ueberweisung und die freundliche Unterstützung bei Anfertigung derselben meinen besten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, *Paul Somborn,* ev. Konfession, wurde am 21. 11. 1889 zu Lüdenscheid als Sohn des Anstreichermeisters *Otto Somborn* und dessen Ehefrau *Mathilde* geb. *Gösser,* geboren. Zuerst besuchte ich die Volksschule meiner Vaterstadt, alsdann daselbst das Realgymnasium, an dem ich 1909 die Reifeprüfung bestand. Ich widmete mich dem Studium der Medizin und studierte mit Ausnahme des dritten Semesters, das ich in Berlin verbrachte, nur in Marburg. 1911 bestand ich das Physicum und im Mai 1914 das Staatsexamen. Am 1. August 1914 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:

In Marburg: *Gasser, Disse, Schenck, Meyer, Zincke, Richarz, Korschelt, Kutscher, Matthes, Zangemeister, Bonhoff, Müller, Ostmann, Tuczek, König, Gürber, Bielschowsky.*

In Berlin: *Waldeyer, Kopsch, Williger, Abderhalden.*